

B15

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32899 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10,
A61K 31/46, A61P 43/00Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). **BANHOLZER, Rolf** [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 Stuttgart (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11226

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 994.0 14. Oktober 2000 (14.10.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEISSNER, Helmut** [DE/DE]; Hallgartenerstr. 9, 55218 Ingelheim (DE). **MORSCHHÄUSER, Gerd** [DE/DE]; Obere Muhl 9, 55218 Ingelheim (DE). **PIEPER, Michael, Paul** [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE). **POHL, Gerald** [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 Biberach (DE). **REICHL, Richard** [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim (DE). **SPECK, Georg** [DE/DE]; In der

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ANTICHOLINERGIC AGENTS THAT CAN BE USED AS MEDICAMENTS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE ALS ARZNEIMITTEL EINSETZBARE ANTICHOLINERGIKA SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel anticholinergic agents of general formula (1), wherein A, X⁻ and radicals R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ can have the meanings as cited in the claims and in the description. The invention also relates to the use of these agents as medicaments.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel (I) worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 02/32899 A1

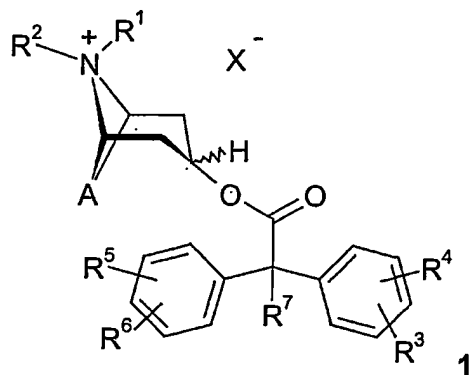
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel **1**

5



worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

15

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

20

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches

30

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

2

therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

5

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen.

Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren

- 10 Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

15

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als

- 20 Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung,

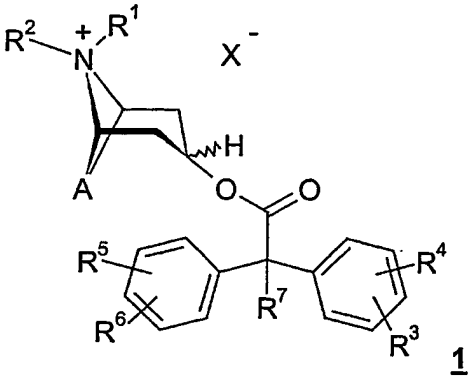
- 25 Verbindungen bereitzustellen, die durch einen relativ raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Es ist des weiteren Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die nach raschem Wirkungseintritt über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, deren
- 30 Wirkdauer einen Zeitraum von etwa einem Tag bei therapeutisch sinnvoll einsetzbaren Dosierungen nicht wesentlich überschreitet. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die ein Wirkungsprofil aufweisen, welches eine gute Steuerbarkeit des therapeutischen Effekts (das heißt volle therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung durch Kumulation der Substanz im
- 35 Organismus) gewährleistet.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden, in denen der Rest R⁷ nicht Hydroxy bedeutet.

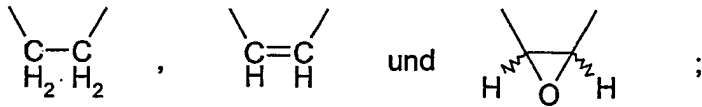
5

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,

R¹ und R² C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, Halogen-C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃,
-C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl,
20 -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen, bedeuten,

wobei

falls A für steht,

R¹ und R² Methyl bedeuten und

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

25 R⁷ nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

WO 02/32899

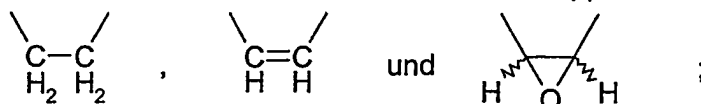
PCT/EP01/11226

4

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel **1**,

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid,

R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der
10 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

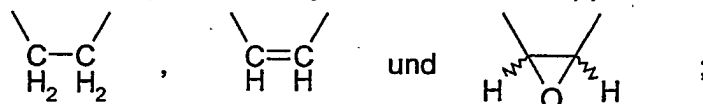
R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F,
15 -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel **1**,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

25 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

30 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor, bedeuten.

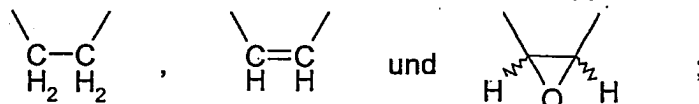
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

5

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5 X - Bromid;

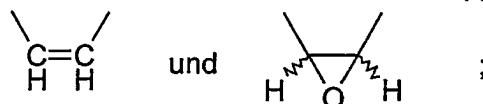
R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl,
bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor
oder Fluor;

10 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen
Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



15

X - Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt
Wasserstoff;

20 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor,
besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
25 einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R³, R⁴, R⁵ und
R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich
der Verknüpfung zur "-C- R⁷"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³,
30 R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und
R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-
Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und
R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-
Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste
35 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen

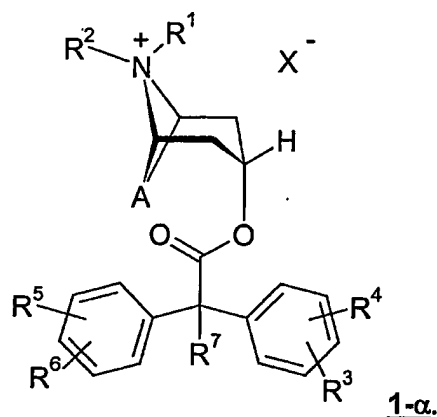
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

6

der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3 , R^4 , R^5 und R^6 dieselbe Bedeutung aufweisen.

- Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der
 5 allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α



- 10 Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:
- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid;
 - 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid;
 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-methobromid;
 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-methobromid;

15

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen
 20 Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

- 25 Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

- Als Alkylen-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte
 30 und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

7

bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkylen-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach
5 durch ein Hydroxy substituiert sind.

Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy,
10 Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy. Butyloxy
15 umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

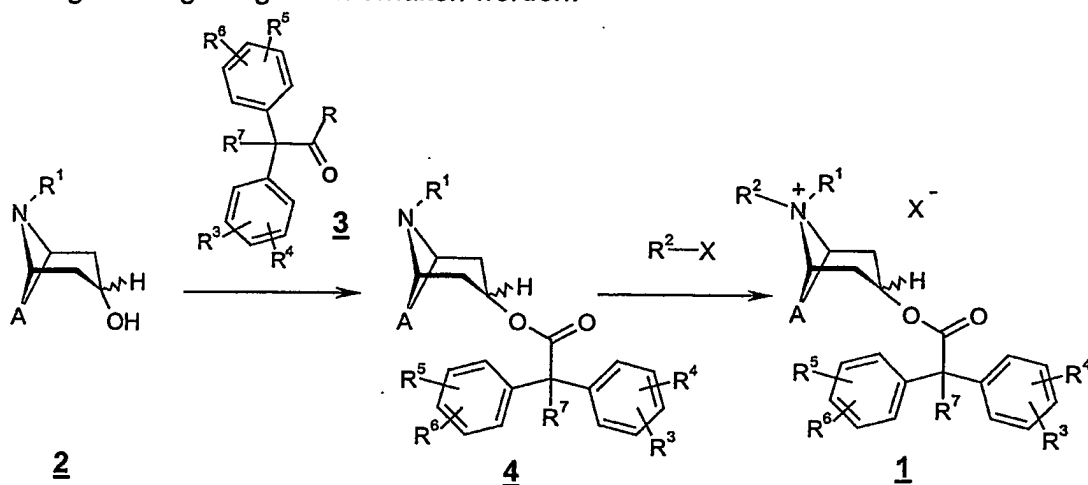
20 Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

25 Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die
30 Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte
35 Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind

im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten
Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte
Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel
3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den
5 entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden
Halogenierungsreagentien erhalten werden.



Schema 1:

- 10 Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern
der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der
Formel 3, in denen R beispielsweise für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxyrest steht.
Im Falle von R gleich C₁-C₄-Alkyloxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer
Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders
15 bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar,
besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können
statt der Derivate 3, in denen R C₁-C₄-Alkyloxy bedeutet auch die entsprechenden
Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.
- 20 Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den
Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen
haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die
Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528
offenbarten Synthesebeispielen erfolgen.
- 25 Alternativ zu der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise zur Synthese der
Verbindungen der Formel 4 lassen sich die Derivate 4, in denen der
Stickstoffbicyclus ein Scopin-Derivat darstellt, durch Oxidation (Epoxidierung) von

WO 02/32899

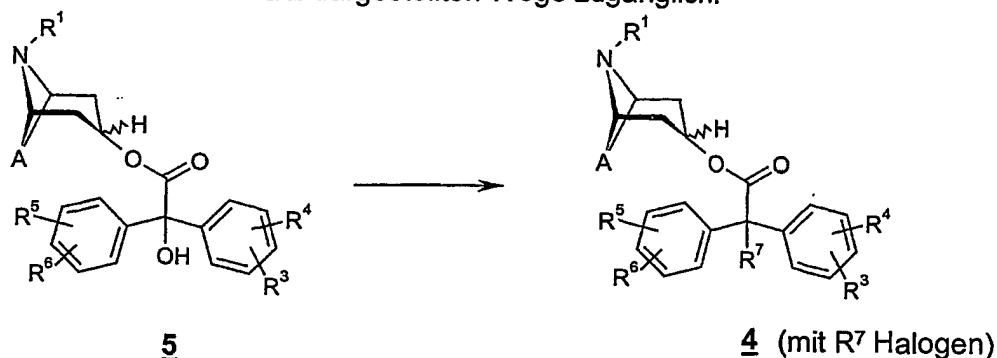
PCT/EP01/11226

9

Verbindungen der Formel 4 erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

- Die Verbindung 4, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid und Dimethylformamid, bevorzugt
- 5 Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30-90°C, vorzugsweise 40-70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden gerührt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt
- 10 Vanadiumpentoxid im Gemisch mit H₂O₂, besonders bevorzugt H₂O₂-Harnstoffkomplex in Kombination mit Vanadiumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen.

- 15 Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel 4, in denen R⁷ Halogen bedeutet auch auf dem in Schema 2 dargestellten Wege zugänglich.



Schema 2:

- 20 Hierzu werden die Benzilsäureester der Formel 5 unter Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen 4, in denen R⁷ Halogen bedeutet. Die Durchführung der nach Schema 2 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend bekannt.
- 25 Die Benzilsäureester der Formel 5 sind nach oder on Analogie zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren zugänglich (siehe z.B. WO 92/16528).

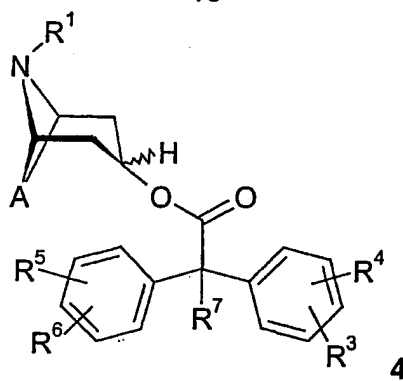
Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel 4 eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der

- 30 vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel 4

WO 02/32899

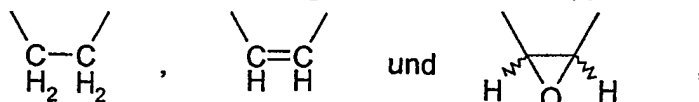
PCT/EP01/11226

10



worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

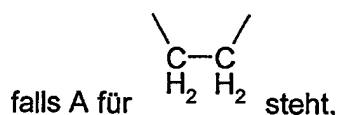


5 R¹ C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

10 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, Halogen-C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen, bedeuten,

wobei



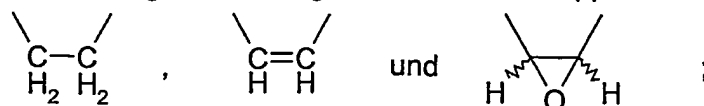
falls A für

15 R¹ Methyl bedeutet und R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen, R⁷ nicht n-Propyl sein kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



25 R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

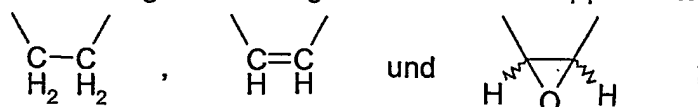
11

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



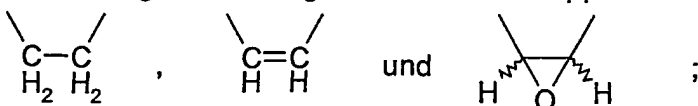
R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor, bedeuten.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



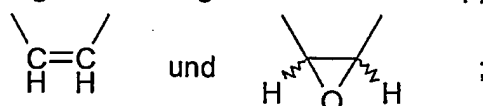
R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

25 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

30 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R¹ gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

12

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

5

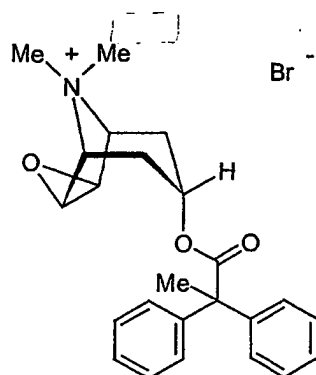
Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können auch in den Intermediaten der Formel 4 die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶

10 Wasserstoff bedeutet sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste
15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Intermediate der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die selbe Bedeutung aufweisen.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden

20 Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

25 **Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :**



1.1.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid 3a:

Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml

30 Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zutropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50° C gerührt.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

13

Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

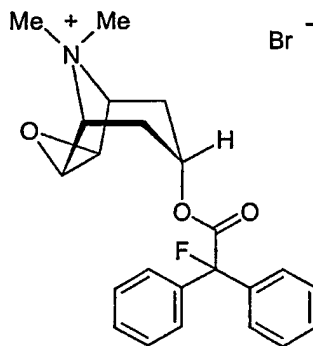
1.2.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester 4a:

- 5 Der aus Stufe 1.1. erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 40° C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40° C gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen
- 10 Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.
- Ausbeute: 20,85 g (= 47 % d. Th.)
- 15 DC: R_f-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10); Smp.: 203-204°C.

1.3: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :

- 11,98 g (0,033 mol) **4a**, 210 ml Acetonitril, 70 ml Dichlormethan und 20,16 g (0,1
- 20 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.
- Ausbeute: 11,34 g (= 75 % d. Th); Smp.: 208-209°C.
- C₂₄H₂₈NO₃xBr (458,4);
- 25 Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
gefunden.: C (62,85) H (6,12) N (3,07).

Beispiel.2: 2-Fluor-2,2-diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid :



WO 02/32899

PCT/EP01/11226

14

2.1: Benzilsäurescopinester 5a:

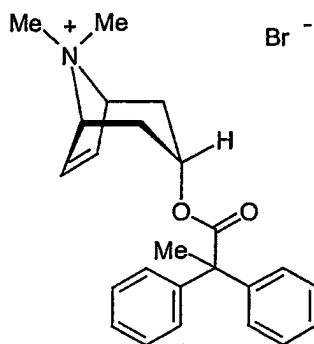
Die Herstellung des Benzilsäurescopinesters ist im Stand der Technik bekannt. Sie wird in der WO 92/16528 beschrieben.

2.2: 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester 4b:

- 2,66 g (0,02 mol) Dimethylaminoschwefeltrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlt und eine Lösung aus 5,48 g (0,015 mol) Benzilsäurescopinester **5a** in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 30 min bei 0°C und 30 min bei 20°C nachgerührt. Unter Kühlung wird die Lösung mit Wasser versetzt, NaHCO₃ zugegeben (bis pH 7-8) und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 6,90 g (= 85 % d. Th.)
- Smp.: 227°-230° C.

2.3: 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid :

- 2,88 g (0,0078 mol) der freien Base des Benzilsäurescopinesters werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Isopropanol. Ausbeute: 2,62 g (= 73 % d. Th.)
- DC: Rf-Wert: 0,31 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 130-134°C.

Beispiel 3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid :

25

3.1.: 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3b:

- In die Suspension von 50,8 g (0,225 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure und 200 ml Acetonitril werden bei 20°C 37,60 g (0,247 mol) DBU zugetropft. Zu der entstandenen Lösung werden 70,10 g (0,494 mol) Methyljodid innerhalb 30 min zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei 20° C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether/Wasser extrahiert, die organische

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

15 .

Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 48,29 g viskoser Rückstand 32 (= 89 % d. Th.).

3.2: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester 4c:

- 5 4,80 g (0,02 mol) 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester **3b**, 2,78 g (0,02 mol) Tropenol und 0,046 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit
- 10 Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird **4c** als Hydrochlorid gefällt und dieses aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 5,13 g (= 67 % d. Th.);

DC: Rf-Wert: 0,28 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);

- 15 Smp.: 134-135°C.

3.3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid :

- 2,20 g (0,006 mol) **4c** werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet
- 20 und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,84 g (=66 % d. Th.)

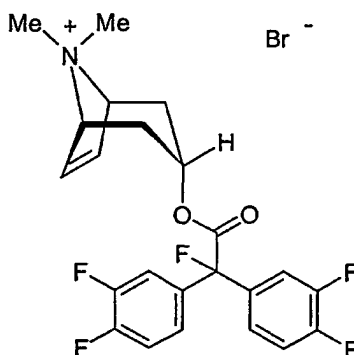
DC: Rf-Wert: 0,11 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 222-223°C.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{xBr}$ (442,4);

Elementaranalyse: berechnet: C (65,16) H (6,38) N (3,17)

- 25 gefunden.: C (65,45) H (6,29) N (3,16).

Beispiel 4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :



- 30 **4.1.:3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3c:**

Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt aus 2,24 g (0,092 mol)

Magnesiumspäne, einigen Körnchen Jod und 17,80 g (0,092 mol) 1-Brom-3,4-

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

16

difluor-benzol in 100 ml THF bei 50° C. Nach beendeter Zugabe des Halogenids wird noch eine Stunde nachgerührt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu 18,81 g (0,088 mol) 3,4-Difluorphenylglyoxylsäureethylester in 80 ml THF bei 10°-15° C tropfenweise zugesetzt und die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 5° C gerührt.

- 5 Die weiße Suspension wird zur Aufarbeitung auf Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol).

Ausbeute: 10,80 g Öl 1 (= 38 % d. Th.)

10

4.2.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 5b:

4,27 g (0,013 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester **3c**, 1,81 g (0,013 mol) Tropenol und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die

- 15 Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 2,50 g (= 46 % d. Th.);

- 20 DC: Rf-Wert: 0,29 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10); Smp.: 147°-148°C.

4.3: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester 4d:

2,66 g (0,012 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid wurden in 10 ml

- 25 Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°-20° C mit einer Lösung aus 0,01 mol **5b** in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.

Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässriger NaHCO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abtrennt, die

- 30 Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,60 g weiße Kristalle (= 57 % d. Th.)

- 35 Smp.: 233° C

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

17

4.4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

2,20 g (0,0052 mol) **4d** werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

5 Ausbeute: 1,95 g (=72 % d. Th.)

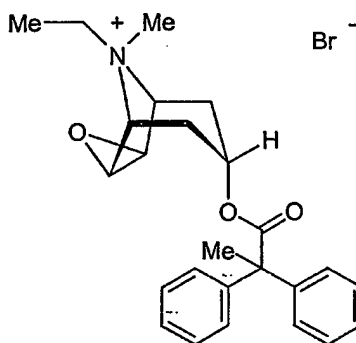
DC: Rf-Wert: 0,17 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 247°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_2 \times Br$ (518,3);

Elementaranalyse: berechnet: C (53,30) H (4,08) N (2,70)

10 gefunden.: C (53,22) H (4,19) N (2,69).

Beispiel 5: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Ethylbromid :



15 1,81 g (0,005 mol) **4a**, 35 ml Acetonitril und 1,64 g (0,015 mol) Ethylbromid werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,38 g (= 58 % d. Th); Smp.: 208-209°C.

DC: Rf-Wert: 0,33 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 210-211°C.

20 $C_{25}H_{30}NO_3 \times Br$ (472,42);

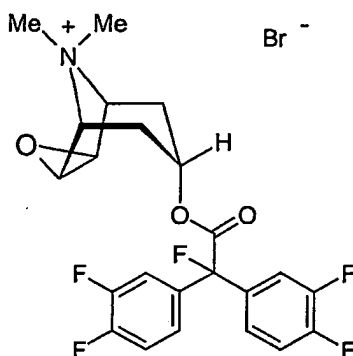
Elementaranalyse: berechnet: C (63,56) H (6,40) N (2,96)

gefunden.: C (63,49) H (6,24) N (2,88).

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

18

Beispiel 6: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :**6.1.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 5c:**

- 5 3,61 g (0,011 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester **3c**, 1,71 g (0,011 mol) Scopin und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit
- 10 Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 1,75 g (= 36 % d. Th.); Smp.: 178-179°C.

15 6.2: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester 4e:

0,6 ml (0,0033 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 1,2 g (0,0028 mol) **5c** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 umgesetzt. Ausbeute: 1,15 g farbloses Öl (= 95 % d. Th.)

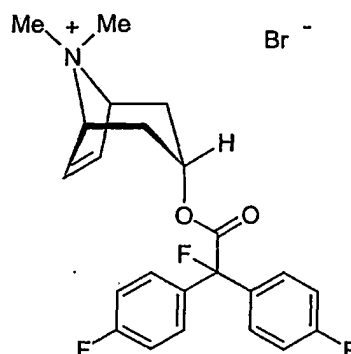
20 6.3: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :

- 1,15 g (0,0026 mol) **4e** und 1,5 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Aceton umkristallisiert.
- 25 Ausbeute: 0,88 g (=63 % d. Th.)
 DC: R_f-Wert: 0,27 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 212°C.
 C₂₃H₂₁F₅NO₃xBr (535,33);

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

19

Beispiel 7: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :**7.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3d:****5 7.1.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäure:**

Zu einer Lösung aus 49,99 g (1,25 mol) NaOH-Plätzchen in 300 ml Wasser wird bei ca. 100° C eine Lösung aus 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-Difluorbenzil in 250 ml Dioxan zugetropft und 2 h gerührt. Das Dioxan wird größtenteils abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Beim Ansäuern der

10 wässrigen Lösung mit Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 25,01 g (= 95 % d. Th.); Smp.: 133°-136° C

15 7.1.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester:

Zu frisch hergestellter Natriumethanolatlösung aus 2,17 g (0,095 mol) Natrium und 200 ml Ethanol werden bei 20° C 25,0 g (0,095 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäure zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise mit 22,57 g (0,16 mol) Methyljodid

20 versetzt und 24 h gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt in Analogie zu Verbindung **3b**. Ausbeute: 21,06 g 11 (= 80 % d. Th.)

7.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester 5d:

11,13 g (0,04 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester **3d** und 5,57 g (0,04 mol)

25 Tropenol werden mit 0,09 g Natrium in Analogie zu Beispiel 3, Stufe 3.2 umgesetzt. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 10,43 g (= 62 % d. Th.);

Smp.: 233-235°C.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

20

7.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäuretropenolester 4f:

2,94 g (0,013 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 3,85 g (0,01 mol) **5d** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.

5 Ausbeute: 2,93 g (= 69 % d. Th.)

7.4: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäuretropenolester-Methobromid :

2,6 g (0,0067 mol) **4f** und 1,9 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden
10 abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,82 g weiße Kristalle (=87 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,55 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);

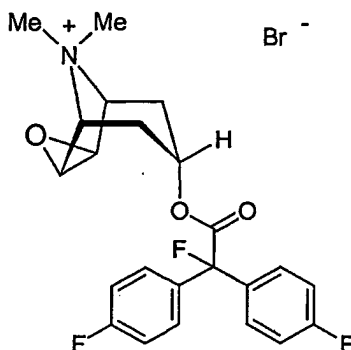
Smp.: 230-231°C.

15 C₂₃H₂₃F₃NO₂xBr (482,34);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,27) H (4,81) N (2,90)

gefunden.: C (57,15) H (4,84) N (2,96).

20 **Beispiel 8: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :**

**8.1: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester 5e:**

4,22 g (0,01 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester **5d** werden in 80 ml DMF
25 suspendiert. Bei ca. 40°C Innentemperatur wird eine Lösung aus 2,57 g (0,0273 mol) H₂O₂-Hamstoff in 20 ml Wasser, sowie 0,2 g (0,0011 mol) Vanadium-(V)-oxid zugegeben und 4,5 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 4 N Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit Na₂S₂O₅ gelöst in Wasser versetzt. Die dadurch entstandene grüne Lösung
30 wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die saure Wasserphase wird mit Na₂CO₃ basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

21

Anschließend erfolgte die Zugabe von 0,5 ml Acetylchlorid bei ca. 15°C und 1,5 h Rühren. Nach Extraktion mit 0,1 N Salzsäure wird die Wasserphase basisch gestellt, mit Dichlormethan extahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus

5 Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3,61 g weiße Kristalle (= 78 % d. Th.);

Smp.: 243-244°C.

8.2: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester 4g:

10

1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 2,0 g (0,005 mol) **5e** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 80 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Ethanol umkristallisiert.

15 Ausbeute: 2,07 g (= 94 % d. Th.); Smp.: 238-239°C.

8.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester-Methobromid :

1,6 g (0,004 mol) **4g** und 1,14 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden

20 abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 1,65 g weiße Kristalle (=61 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,25 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);

Smp.: 213-214°C.

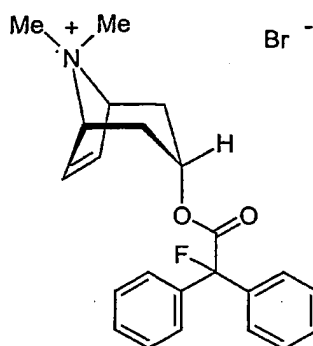
25 C₂₃H₂₃F₃NO₃xBr (498,34);

Elementaranalyse: berechnet: C (55,43) H (4,65) N (2,81)

gefunden.: C (54,46) H (4,67) N (2,80).

Beispiel 9: 2-Fluor-2,2-diphenylessigsäuretropenolester-Methobromid :

30



WO 02/32899

PCT/EP01/11226

22

9.1.: Benzilsäuretropenolester 5f:

Der Benzilsäuretropenolester sowie Verfahren zu dessen Herstellung sind aus der WO 92/16528 bekannt.

5 9.2: 2-Fluor-2,2-diphenylelessigsäuretropenolester 4h:

15,86 ml (0,086 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 25 g (0,072 mol) **5f** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 480 ml Chloroform umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 18,6 g weiße Kristalle (= 67 % d. Th.);

10 Smp.: 181-182°C;

9.3: 2-Fluor-2,2-diphenyl-essigsäuretropenolester-Methobromid :

11,12 g (0,032 mol) **4h** und 18,23 g (0,096 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle

15 werden aus Acetonitril umkristallisiert.

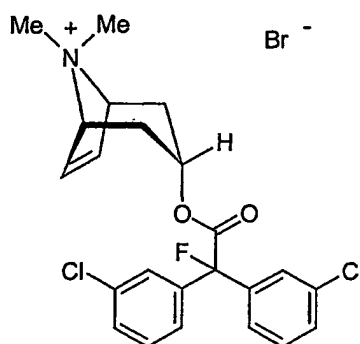
Ausbeute: 11,91 g weiße Kristalle (=83 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,4 (Laufmittel: gemäß Beispiel 4, Stufe 4.4);

Smp.: 238-239°C.

$C_{23}H_{25}FNO_2 \cdot xBr$ (446,36);

20 Elementaranalyse: berechnet: C (61,89) H (5,65) N (3,14)
gefunden.: C (62,04) H (5,62) N (3,17).

Beispiel 10: 2-Fluor-2,2-(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

25

10.1.:3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester 3e:

10.1.1.: 3,3'-Dichlorbenzil:

100 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur vorgelegt und 50,0 g (0,356 mol) 3-Chlorbenzaldehyd und 4,54 g (0,018 mol) 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-

30 methylthiazoliumbromid zugegeben. Anschließend werden 10,7 g (0,11 mol) Triethylamin zugegeben. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser,

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

23

Natriumpyrosulfit in Wasser und Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird bis zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Produkt wird aus Isopropanol und Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 13,2 g weiße Kristalle (= 13% d. Th.); Smp.: 69-70°C.

5

13,0 g des so erhaltenen Acyloins werden in 460 ml Acetonitril bei RT gelöst, 0,0867 g Vanadium-(V)-oxytrichlorid zugegeben und Sauerstoff eingeleitet. Nach 1,5 h wird die Lösung zur Trockene eingedampft, mit Ethylacetat und Wasser, sowie Na₂CO₃-Lösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der

10 verbleibende Rückstand wird mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.

Ausbeute: 12,59 g gelbe Kristalle (= 97% d. Th.); Smp.: 116-117°C.

10.1.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäure:

51,45 g (1,286 mol) Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser werden unter gutem Rühren

15 im kochenden Wasserbad vorgelegt und eine Lösung aus 28,5 g (0,102 mol) 3,3'-Dichlorbenzil in 700 ml Dioxan zugetropft und anschließende 1 h nachgerührt.

Nach Abkühlung wird das Dioxan eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft.

20 Ausbeute: 32,7 g (= 71% d. Th.).

10.1.3.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester:

Aus 100 ml Ethanol und 1,97 g (0,0855 mol) Natrium wird eine

Natriumethanolatlösung hergestellt, zu der 26,6 g (0,0855 mol) 3,3'-

25 Dichlorbenzilsäure in 50 ml Ethanol getropft wird. anschließend wird 4 h bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der

Rückstand in 150 ml DMF gelöst und 24,27 g (0,171 mol) Methyljodid zugetropft, anschließend weitere 24 h gerührt. Unter Eiskühlung werden 300 ml Wasser und 200 ml Diethylether zugetropft, die Phasen getrennt, die Wasserphase mit

30 Diethylether extrahiert, anschließend die organischen Phasen mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen und mit Wasser neutral geschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 22,91 g gelbes Öl (= 82% d. Th.).

10.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 5g:

35 22,9 g (0,074 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester **3e**, 15,37 g (0,11 mol)

Tropenol und 0,17 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

24

Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Das Produkt wird in Form seines HYdrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 16,83 g weiße Kristalle (= 50 % d. Th.);

5 Smp.: 184-185°C.

10.3: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester 4i:

1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°–20° C mit einer

10 Lösung aus 2,09 g 5g in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.

Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässriger NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen

15 Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,20 g weiße Kristalle (= 53 % d. Th.)

Smp.: 136-137° C

20

10.4: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

1,0 g (0,002 mol) 4h werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

25 Ausbeute: 0,82 g weiße Kristalle (=80 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(koriz.)/Aceton/Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 180-181°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FNO}_2 \times \text{Br}$ (515,25);

30

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.

Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen

35 Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

25

gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei

5 Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.

Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetika, Antiallergika, PAF-
- 15 Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt

- 20 Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibusterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-
- 25 butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-
- 30 butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-
- 35 butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

26

- Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.
- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

27

Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-

15 Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure; Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

25 Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin. Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders
35 bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

28

- Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt
- 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,
- 5 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

- Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination
- 10 mit Steroiden oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der Kombination mit Betamimetika, insbesondere mit langwirksamen Betamimetika kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen, wobei die Kombination mit Formoterol höchst bevorzugt ist.

- 15 Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.
- Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen
- 20 Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder
- 25 Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 30 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung
- 35 von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

29

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder

5 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien,

10 Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfsösemittel eingesetzt werden können,

15 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in

20 Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche

25 organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker)

30 Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD

35 vorzugsweise inhalativ.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

30

Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen

10

sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000mg).

15

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
25	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		<hr/>
		500 mg

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt

35

und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

31

B) Tabletten pro Tablette

	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
5	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		<hr/> <hr/> 400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermisch, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermisch und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

20

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

30

D) Dosieraerosol

	Wirkstoff	0,005
	Sorbitantriöleat	0,1
35	Monofluortrichlormethan und	
	Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

32

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

5 E) Lösungen (in mg/100ml)

	Wirkstoff	333.3 mg
	Formoterolfumarat	333.3 mg
	Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
10	EDTA	50.0 mg
	HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

15 F) Inhalationpulver

Wirkstoff	6 µg
Formoterolfumarat	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

20 Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

G) Inhalationpulver

	Wirkstoff	10 µg
25	Lactose Monohydrat	ad 5 mg

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

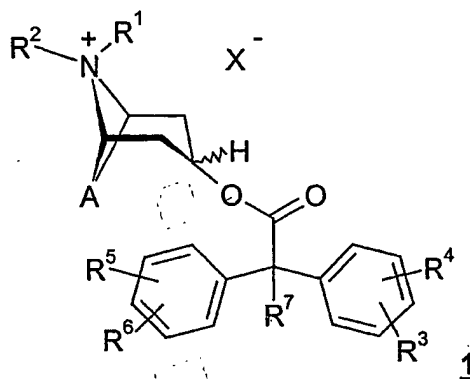
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

33

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



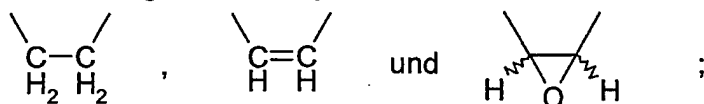
5

worin

worin

A

ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



10 X-

ein einfach negativ geladenes Anion,

R1 und R2

C1-C4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R3, R4, R5 und R6

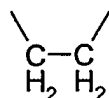
gleich oder verschieden, Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkyloxy, Hydroxy, CF3, CN, NO2 oder Halogen;

15 R7

Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkyloxy, C1-C4-Alkylen-Halogen, Halogen-C1-C4-Alkyloxy, C1-C4-Alkylen-OH, CF3, -C1-C4-Alkylen-C1-C4-alkyloxy, -O-COC1-C4-Alkyl, -O-COC1-C4-Alkyl-Halogen, -O-COCF3 oder Halogen, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der

20 einzelnen Enantiomeren oder Racemate wobei



falls A für

R1 und R2 Methyl bedeuten und

R3, R4, R5 und R6 für Wasserstoff stehen,

R7 nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

25

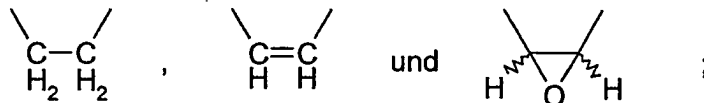
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

34

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1,
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5 X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der
gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

10 R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy,
Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2 ;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-\text{CH}_2\text{-F}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$,
 $-\text{O-CH}_2\text{-F}$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{-OMe}$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OMe}$, $-\text{CH}_2\text{-OEt}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OEt}$, $-\text{O-COMe}$, $-\text{O-COEt}$,

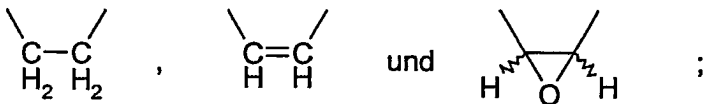
15 $-\text{O-COCF}_3$, $-\text{O-COCF}_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
Chlorid, Bromid und Methansulfonat;

25 R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der
gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy,
Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3 , oder Fluor,
30 bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

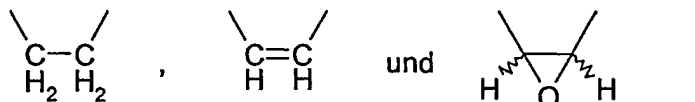
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

35

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

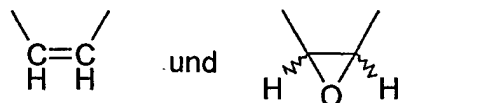
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;
 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
 10 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

15 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;
 20 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der
 25 Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

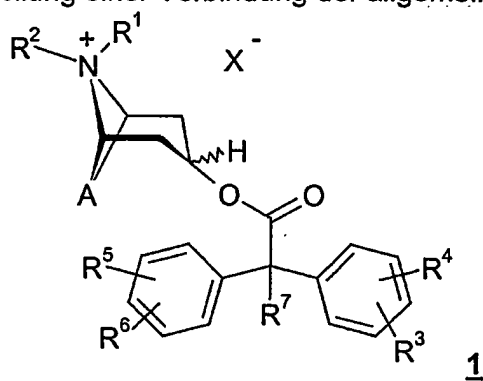
7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
 Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten
 30 können.

WO 02/32899

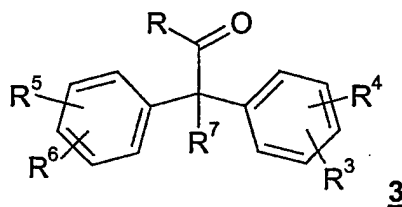
PCT/EP01/11226

36

- 8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und
- 5 Menstruationsbeschwerden.
- 9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen
- 10 Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der
- 15 Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.
- 11) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



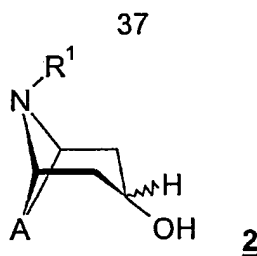
- 20 worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



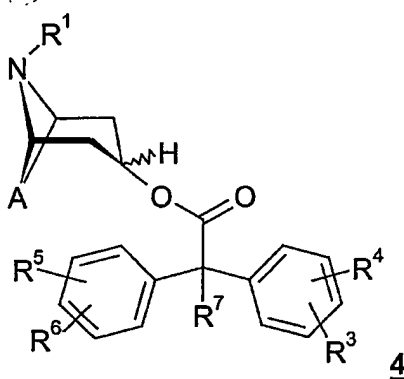
- 25 worin die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxy steht mit einer Verbindung der Formel 2

WO 02/32899

PCT/EP01/11226



worin A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



5

worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R²-X, worin R² und X die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1

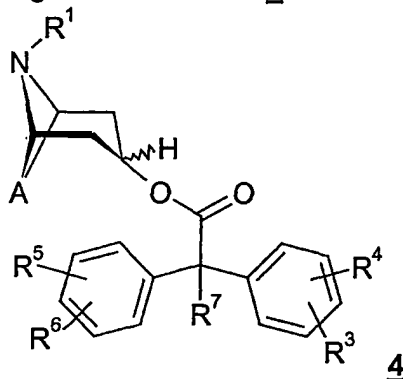
10 quarternisiert.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

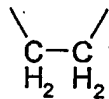
38

12) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können,

5 wobei



falls A für

R¹ Methyl bedeutet und

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

R⁷ nicht n-Propyl sein kann.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application page 9 -page 10; tables II,NR.11	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8 August 1991 (1991-08-08) column 2, line 44,48 --- -/--	1,6-8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2002

Date of mailing of the international search report

26/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP 01/11226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 17, 24 April 1995 (1995-04-24) Columbus, Ohio, US; abstract no. 204554f, SCAPECCHI, S. ET AL.: "Dialkylaminoalkyl esters of 2,2,-diphenyl-2-alkylthioacetic acids: a new class of potent and functionally selective muscarinic antagonists" XP002192832 -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 122:204554, XP002192841 Verbindung mit RN 161988-21-2 und -20-1 & BIOORG. MED. CHEM., vol. 2, no. 10, - 1994 pages 1061-1074,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 9, 3 March 1975 (1975-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51342p, ABRAMSON, F.B. ET AL.: "Relations between chemical structure and affinity for postganglionic acetylcholine receptors of the guinea-pig ileum" XP002192833 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:51342, XP002192842 Verbindungen mit RN 53949-95-4, -98-7 und -96-5 & BR. J. PHARMACOL., vol. 51, no. 1, - 1974 pages 81-93,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 21, 20 November 1972 (1972-11-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135027z, KORETSKAYA, N.I. ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of tropine esters of alpha-substituted tropic acid" XP002192834 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:135027, XP002192843 Verbindungen mit RN 38545-50-5 und -64-1 & KHIM.-FARM. ZH., vol. 6, no. 7, - 1972 pages 3-8, -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l onal Application No

PCT/EP 01/11226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 21, 25 May 1998 (1998-05-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 252519u, XU, RONG ET AL.: "Synthesis, antimuscarinic activity and quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tropinyl and piperidiny l esters" XP002192835 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 46, no. 2, - 1998 pages 231-241, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 128:252519 , XP002192844 Verbindung mit RN 106784-74-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2 June 1997 (1997-06-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 292958b, XU, RONG ET AL.: "Structure-hydrolyzability relationships in a series of piperidiny l and tropinyl esters with antimuscarinic activity" XP002192836 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 45, no. 3, - 1997 pages 476-481, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 126:292958, XP002192845 Verbindung mit RN 120253-84-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 4 June 1979 (1979-06-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 179952v, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Antihistaminic and antiserotonin properties of new tropine esters" XP002192837 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 90:179952, XP002192846 Verbindungen mit RN 38545-48-1, -51-6, -54-9; 40797-12-4; 69946-33-4 & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 42, no. 1, - 1979 pages 3-7, --- -/--	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 13, 27 September 1976 (1976-09-27) Columbus, Ohio, US; abstract no. 87108t, FEHER, O. ET AL.: "The effect of tertiary tropine derivatives on cerebral convulsions" XP002192838 abstract & ACTA BIOL.(SZEDED), vol. 21, no. 1-4, - 1975 pages 113-125, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 85:87108, XP002192847 Verbindung mit RN 60002-00-8</p>	12
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 5, 31 July 1972 (1972-07-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 28759t, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Cholinolytic activity of hydroxymethyl analogs of atropine and tropacine" XP002192839 abstract & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 35, no. 2, - 1972 pages 155-159, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:28759t, XP002192848 Verbindung mit RN 35080-14-9</p>	12
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 15, 9 October 1967 (1967-10-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73724g, N. A. ZAKHAROVA ET AL.: "Esters of trine, 1-diethylamino)-2-propanol, and beta-(diethylamino)ethanol" XP002192840 abstract & ZH. ORG. KHIM., vol. 3, no. 6, - 1967 pages 1128-1136, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 67:73724, XP002192849 Verbindung mit RN 16658-63-2</p>	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In onal Application No

PCT/EP 01/11226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 4003270 A	08-08-1991	DE 4003270 A1	08-08-1991
		AT 185587 T	15-10-1999
		AU 656129 B2	27-01-1995
		AU 7211691 A	21-08-1991
		CA 2075060 A1	04-08-1991
		CS 9100265 A2	15-09-1991
		DE 59109161 D1	18-11-1999
		DK 513099 T3	10-04-2000
		WO 9111496 A1	08-08-1991
		EP 0513099 A1	19-11-1992
		ES 2139574 T3	16-02-2000
		FI 923491 A	03-08-1992
		GR 3032176 T3	27-04-2000
		HK 1010737 A1	04-08-2000
		HR 940737 A1	30-06-1997
		HU 62455 A2	28-05-1993
		HU 218664 B	28-10-2000
		JP 5504350 T	08-07-1993
		NO 302420 B1	02-03-1998
		NZ 236974 A	27-07-1993
		PT 96635 A ,B	31-10-1991
		SI 9110155 A ,B	30-04-1998
		SK 281440 B6	12-03-2001
		RU 2118170 C1	27-08-1998
		ZA 9100756 A	28-10-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int'l. Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11226

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 -Seite 10; Tabellen II,NR.11 ---	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) Spalte 2, Zeile 44,48 --- -/-	1,6-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11226

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 17, 24. April 1995 (1995-04-24) Columbus, Ohio, US; abstract no. 204554f, SCAPECCHI, S. ET AL.: "Dialkylaminoalkyl esters of 2,2,-diphenyl-2-alkylthioacetic acids: a new class of potent and functionally selective muscarinic antagonists" XP002192832 -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 122:204554, XP002192841 Verbindung mit RN 161988-21-2 und -20-1 & BIOORG. MED. CHEM., Bd. 2, Nr. 10, - 1994 Seiten 1061-1074, ---	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 9, 3. März 1975 (1975-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51342p, ABRAMSON, F.B. ET AL.: "Relations between chemical structure and affinity for postganglionic acetylcholine receptors of the guinea-pig ileum" XP002192833 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:51342, XP002192842 Verbindungen mit RN 53949-95-4, -98-7 und -96-5 & BR. J. PHARMACOL., Bd. 51, Nr. 1, - 1974 Seiten 81-93, ---	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 21, 20. November 1972 (1972-11-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135027z, KORETSKAYA, N.I. ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of tropine esters of alpha-substituted tropic acid" XP002192834 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:135027, XP002192843 Verbindungen mit RN 38545-50-5 und -64-1 & KHIM.-FARM. ZH., Bd. 6, Nr. 7, - 1972 Seiten 3-8, ---	1
	--- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11226

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 21, 25. Mai 1998 (1998-05-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 252519u, XU, RONG ET AL.: "Synthesis, antimuscarinic activity and quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tropinyl and piperidiny esters" XP002192835 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 46, Nr. 2, - 1998 Seiten 231-241, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 128:252519 , XP002192844 Verbindung mit RN 106784-74-1</p>	12
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2. Juni 1997 (1997-06-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 292958b, XU, RONG ET AL.: "Structure-hydrolyzability relationships in a series of piperidiny and tropinyl esters with antimuscarinic activity" XP002192836 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 45, Nr. 3, - 1997 Seiten 476-481, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 126:292958, XP002192845 Verbindung mit RN 120253-84-1</p>	12
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 4. Juni 1979 (1979-06-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 179952v, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Antihistaminic and antiserotonin properties of new tropine esters" XP002192837 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 90:179952, XP002192846 Verbindungen mit RN 38545-48-1, -51-6, -54-9; 40797-12-4; 69946-33-4 & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), Bd. 42, Nr. 1, - 1979 Seiten 3-7,</p>	12

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11226

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 13, 27. September 1976 (1976-09-27) Columbus, Ohio, US; abstract no. 87108t, FEHER, O. ET AL.: "The effect of tertiary tropine derivatives on cerebral convulsions" XP002192838 Zusammenfassung & ACTA BIOL.(SZEGED), Bd. 21, Nr. 1-4, - 1975 Seiten 113-125, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 85:87108, XP002192847 Verbindung mit RN 60002-00-8	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 5, 31. Juli 1972 (1972-07-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 28759t, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Cholinolytic activity of hydroxymethyl analogs of atropine and tropacine" XP002192839 Zusammenfassung & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), Bd. 35, Nr. 2, - 1972 Seiten 155-159, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:28759t, XP002192848 Verbindung mit RN 35080-14-9	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 15, 9. Oktober 1967 (1967-10-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73724g, N. A. ZAKHAROVA ET AL.: "Esters of trine, 1-diethylamino)-2-propanol, and beta-(diethylamino)ethanol" XP002192840 Zusammenfassung & ZH. ORG. KHIM., Bd. 3, Nr. 6, - 1967 Seiten 1128-1136, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 67:73724, XP002192849 Verbindung mit RN 16658-63-2	12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11226

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ; B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 4003270 A	08-08-1991	DE 4003270 A1	08-08-1991
		AT 185587 T	15-10-1999
		AU 656129 B2	27-01-1995
		AU 7211691 A	21-08-1991
		CA 2075060 A1	04-08-1991
		CS 9100265 A2	15-09-1991
		DE 59109161 D1	18-11-1999
		DK 513099 T3	10-04-2000
		WO 9111496 A1	08-08-1991
		EP 0513099 A1	19-11-1992
		ES 2139574 T3	16-02-2000
		FI 923491 A	03-08-1992
		GR 3032176 T3	27-04-2000
		HK 1010737 A1	04-08-2000
		HR 940737 A1	30-06-1997
		HU 62455 A2	28-05-1993
		HU 218664 B	28-10-2000
		JP 5504350 T	08-07-1993
		NO 302420 B1	02-03-1998
		NZ 236974 A	27-07-1993
		PT 96635 A ; B	31-10-1991
		SI 9110155 A ; B	30-04-1998
		SK 281440 B6	12-03-2001
		RU 2118170 C1	27-08-1998
		ZA 9100756 A	28-10-1992